

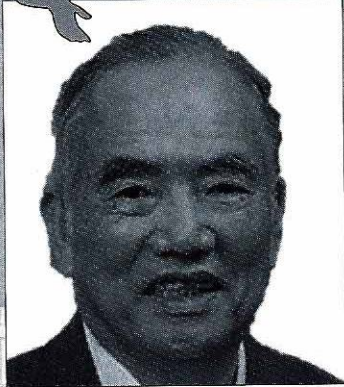
DEBATE

誌上ディベート

Class ★
一般の読者向け

脳によいのは グルコース？ケトン体？

【グルコース】



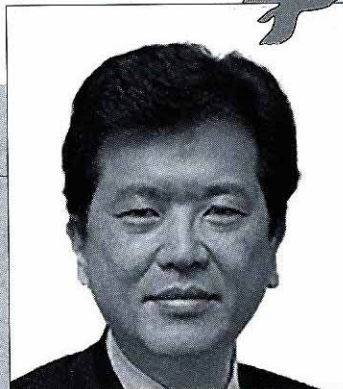
高田 明和 Akikazu Takada

NPO「食と健康プロジェクト」理事長

E-mail : takadaa@mwd.biglobe.ne.jp

1961年 慶應義塾大学医学部卒、1966年 同大学医学部大学院修了、医学博士。1966年 米国ニューヨーク州立ロスエル・パーク記念研究所に留学、1972年 ニューヨーク州立大学助教授、1975年 浜松医科大学第二生理学教授、2001年 浜松医科大学を退官、名誉教授、2012年 NPO「食と健康プロジェクト」代表。

【ケトン体】



植木 浩二郎 Kohjiro Ueki

国立国際医療研究センター糖尿病研究センター長

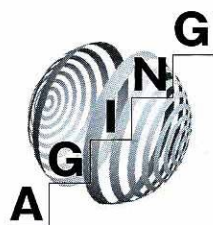
E-mail : ueki-tky@umin.net

1987年 東京大学医学部卒。東京大学医学部附属病院などの研修を経て、東京大学医学第三内科で糖尿病の診療と研究に従事。1997～2003年 ハーバード大学ジョスリン糖尿病センターで糖尿病におけるインスリン抵抗性やインスリン分泌不全の分子メカニズムの研究に携わる。東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科准教授を経て、2014年より同分子糖尿病科学講座特任教授、2016年より国立国際医療研究センター糖尿病研究センター長。

脳が使えるエネルギー源として、グルコースに加えてケトン体も存在することはよく知られるようになった。一頃、“脳はグルコースしか使えない”とした間違っただ情報が伝えられていたが、この点は是正されてきているように思う。さて、今日のテーマはさらに踏み込んで「グルコースとケトン体、どちらが脳にとってよいのか？」という深い話だ。まずグルコース派としては、高名な高田明和先生(NPO「食と健康プロジェクト」)のチームに今までの研究を踏まえて詳細な記述をお願いした。一方、ケトン派としては代謝研究のトップを走る植木浩二郎先生(国立国際医療研究センター糖尿病研究センター)に最新の研究の流れについて詳細に説明いただいた。アンチエイジング研究において、カロリー制限を行うとグルコースが減って、ケトン体が産生される。この代謝シフトがさまざまな健康改善効果をもたらすという概念をもとに研究している僕としてはケトン体を大切にしているが、高田先生の論説を読むとそう単純ではなさそうである。最近、ケトン体そのものを飲むとアスリートの能力が改善したという論文が Cell Metabolism に出て注目を集めている。脳ばかりでなく、筋肉や多臓器の代謝も含めて、しばらくはケトン体の健康効果について議論が続きそうだ。

(慶應義塾大学医学部眼科学教室教授、アンチ・エイジング医学編集委員) 坪田 一男

脳はブドウ糖をどのように 利用しているか



高田 明和¹⁾ Akikazu Takada

高尾 哲也²⁾ Tetsuya Takao

清水 史子²⁾ Fumiko Shimizu

畑 敏道³⁾ Toshimichi Hata

石井 幸江²⁾ Yukie Ishii

小川 睦美²⁾ Mutsumi Ogawa

篠原 恵介³⁾ Keisuke Shinowara

NPO「食と健康プロジェクト」¹⁾, 昭和女子大学生活科学部²⁾, 同志社大学大学院心理学研究科³⁾

はじめに

脳は酸素や全エネルギーの25%を使用している。さらに、ブドウ糖の約25%をさまざまな機能のために利用している。

糖質を制限する糖質制限ダイエットがポピュラーになると、その効果が拡大解釈されるようになっていく。

ケトン体は主として脂肪、タンパク質が分解されるときに産生されやすい。アセト酢酸、βヒドロキシ酪酸、アセトンなどがこれに属する。ケトン体はインスリンの放出を刺激せず、肥満をもたらさないとされる¹⁾²⁾。さらに、てんかんの治療の研究などから、ケトン体は脳細胞に直接供給されることが示されている³⁾⁻⁵⁾。

本稿ではまず、ブドウ糖がどのようにニューロン、星状細胞に利用されるかを示し、それをケトン体の供給時と比較する。

次に、私たちが行ったブドウ糖、ショ糖投与の血糖値、アミノ酸への影響、記憶に及ぼす効果の実験結果、さらにブドウ糖、ショ糖が脳のみでなく、筋肉の活動にも必要であることを示したい。

脳の大きさとエネルギー代謝

動物の体重と脳の大きさを比較すると、原猿、類人猿までは、体重の増加に伴い脳の容量も直線的に増加する。しかし、ヒトではこの直線から離れ、脳は体重に比べて

大きい。これは基礎代謝率を比較しても同じである。動物は基礎代謝と脳の大きさは直線的に比例するが、ヒトではこの直線を離れ、脳は大きくなっている(図1)。

人類は約350万年前に地上に降り立ったとされる。この種はアウストラロピテクスと呼ばれている。最近、約420万年前に地上に降り立ったとされるアルディピテクスの化石が見つかり、議論を呼んでいる⁶⁾。アウストラロピテクスの脳の容量は約400ccで、現在のチンパンジーの脳の大きさに似ている。その際、脳の割り当てられるエネルギーは全体の10%と計算されている。

約200万年前にホモ・ハビリスが出現した。この種は道具を使い、肉をミンチにしたり、地下に根を張る植物(ゴボウのようなもの)を取り出し、栄養にすることができた。ホモ・ハビリスの脳の容量は約800ccで、脳は全エネルギーの15%を使用していた。約150万年前にホモ・エレクトス、ジャワ原人が出現した。彼らは火を使うことを知っており、肉などを焼いて食べたと考えられている。その脳の容量は約900ccで、全エネルギーの17%を脳が使用していた。現人類のホモ・サピエンスは約1,350ccの脳の容量がある。体重の2%にも満たないが、全エネルギーの24%を使っている。このエネルギーの大部分はブドウ糖によって供給されると考えられている。

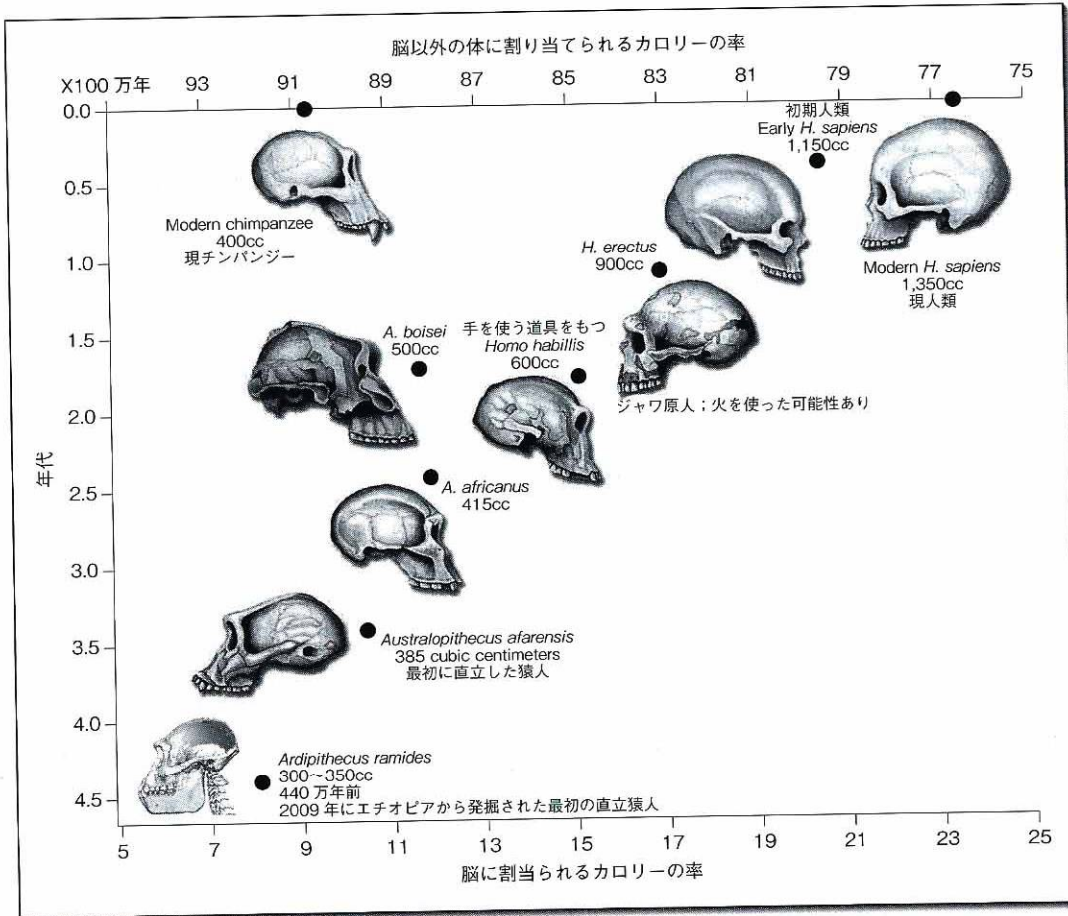


図1. ヒト科 (hominid) の進化と脳の容積

脳はどんどん大きくなってきた。現人類の脳は最初に直立したアウストラロピテクスに比べ、10~12%余分に必要としている。新生児は全エネルギーの60%を使う (Allman M. Evolving Brain Freeman, New York, 1999)。

脳におけるブドウ糖の輸送

脳の毛細血管にはブドウ糖の輸送体である GLUT1, 3が存在する。血管の内腔に近いところに18~43%存在し、血管の細胞質内には11~31%、内腔から離れた細胞膜に38~64%存在する。この部分がグリアである星状細胞と接触している。一部は星状細胞を介さずに直接神経細胞に送られる (図2)。また、GLUT1, 3はブドウ糖を多く利用するところに多く発現されている。つまり、脳の活動が高まると、その部分のブドウ糖の輸送体は高度に発現されるのだ⁷⁾。

さて、星状細胞に取り込まれたブドウ糖は解糖により分解される。

その際に産生される ATP の一つは、ナトリウム・カリウムポンプを活性化し、細胞内のナトリウムを排出する。2つ目の ATP は、ナトリウム・グルタミン酸共輸送でグルタミン酸を取り込む。このグルタミン酸は神経細胞の末端から放出されたものである。さらに、このグルタミン酸は神経細胞に輸送され、再利用される。一方、解糖の結果、産生された乳酸は輸送体により神経細胞に輸送され、さらに乳酸脱水素酵素 (LDH) によりピルビン酸になり、TCA サイクルに入りエネルギーとなる⁷⁾。ブドウ糖がなければこの過程が働かず、星状細胞は機能しなくなる。

ケトン体については別の著者が詳細に述べるが、Sada らによると、図3のように神経細胞に直接供給さ

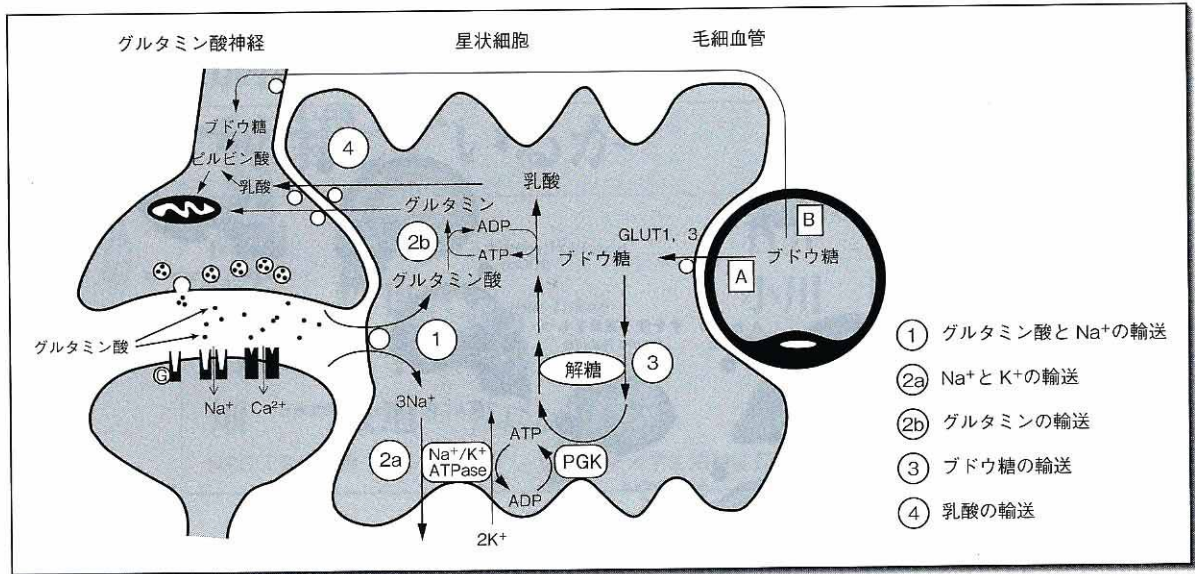


図2. ブドウ糖の星状細胞、脳細胞への輸送

グルタミン酸の輸送体はGLAST1 (またはEAAT1), GLT1 (またはEAAT2) でほとんどグリアにある。EAAC-1 (またはEAAT3) はニューロンにあるが、シナプスのグルタミン酸の輸送には関係しないらしい。グルタミン酸はナトリウムと共輸送される。これは Na^+/K^+ ATPaseを活性化させる。 Na^+/K^+ ATPaseの活性化は解糖を活性化する。PGK:ホスホグリセリン酸キナーゼ、「B」はbasalな状態でのブドウ糖のニューロンへの取り込み。

(文献7より引用改変)

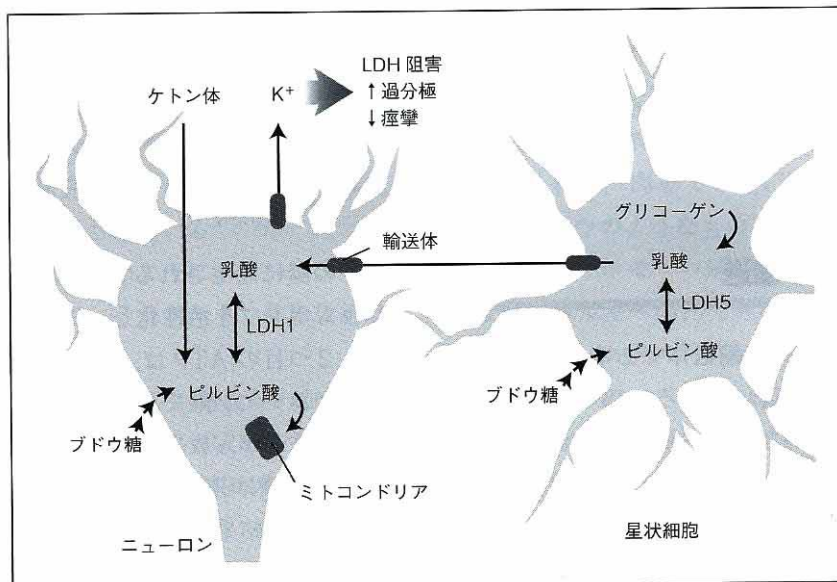


図3. ケトン体の脳細胞への取り込み

ブドウ糖は星状細胞に入り解糖系で乳酸になり、輸送体でニューロンに移動し、ピルビン酸になる。LDHをブロックすると、ATP感受性のKチャンネルがブロック、過分極され、ニューロンの活動が抑えられる。

(文献5より引用改変)

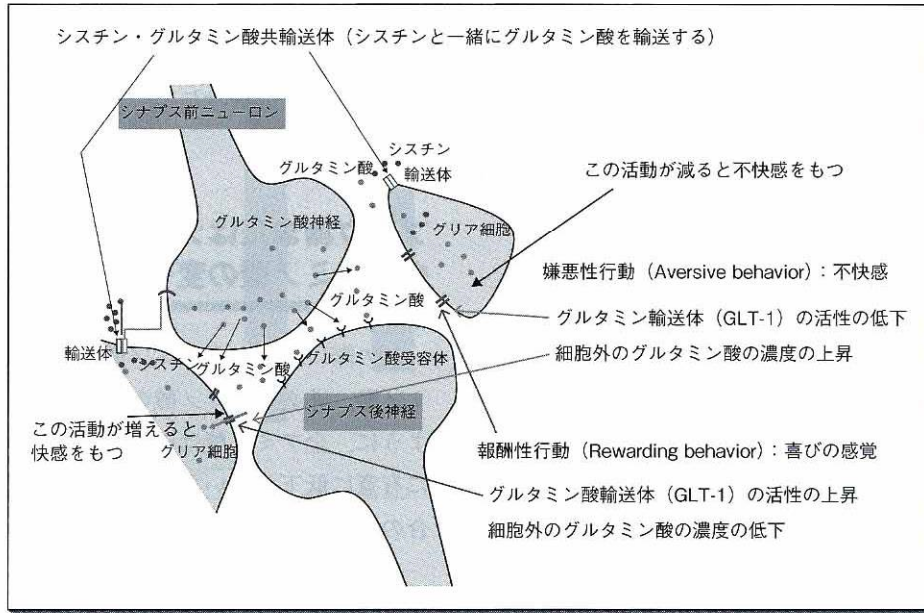


図4. グリア細胞によるグルタミン酸の取り込みと報酬系
 グリア細胞でのグルタミン酸の取り込みの増加は、報酬系を刺激し、快感をもたらす。

れる⁵⁾。しかし、ここでも神経細胞、星状細胞にブドウ糖が供給されていることを忘れてはならない。

グルタミン酸の取り込みと報酬系

グルタミン酸はグルタミン酸の輸送体 (GLT-1) で細胞内に取り込まれる。これはナトリウムとの共輸送である。しかし、シスチン・グルタミン酸共輸送もある。最近、グルタミン酸がグリア (星状細胞など) に取り込まれると側坐核が刺激され、快感や意欲をもたらすことが示された⁸⁾ (図4)。また、この取り込みが減少したり阻止されると、嫌悪感をもたらす。つまり、グリアにおけるグルタミン酸の取り込みは、報酬系が正常に活動するのに不可欠なのである。

脳、筋肉へのアミノ酸輸送とブドウ糖

Wurtman ら⁹⁾⁻¹¹⁾によると、動物、ヒトにブドウ糖あるいはインスリンを与えると、必須アミノ酸のうちトリプトファンが脳に入り、それ以外のアミノ酸 (主として必須アミノ酸) は筋肉などの組織に輸送されるとされ

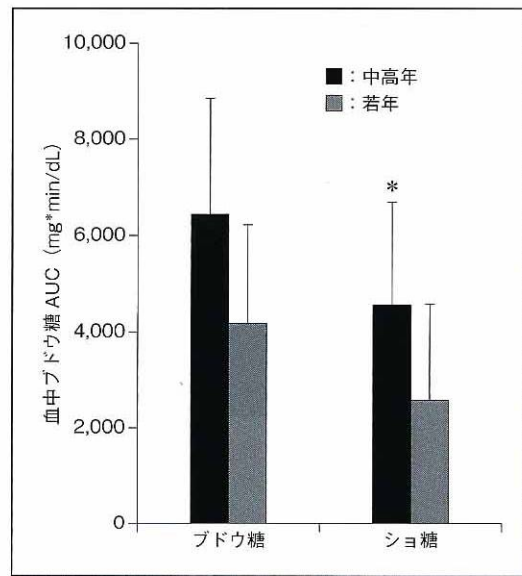


図5. 50gのブドウ糖あるいはショ糖を中高年男性、若年男性に投与した際の血中ブドウ糖値の増加
 * : p < 0.05 ブドウ糖 vs. ショ糖

る。

我々は、健康な中高年、若年男性に50gのブドウ糖またはショ糖を投与し、2時間の血糖値、インスリンの変

化を求めた (図5)¹²⁾。

血中ブドウ糖値は、シヨ糖投与後の若年男性において中高齢男性よりも有意に低下していた。また、若年男性

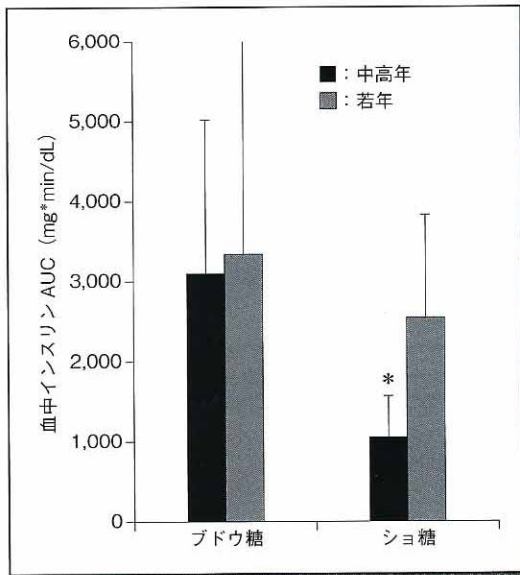


図6. 50gのブドウ糖またはシヨ糖を中高年男性、若年男性に投与した際の血中インスリン値の増加

*: $p < 0.05$ ブドウ糖 vs. シヨ糖

においてもその傾向はみられた。

一方、中高齢男性におけるシヨ糖投与後のインスリン濃度は、ブドウ糖投与後の濃度に比べて有意に低下していた (図6)。

ブドウ糖またはシヨ糖を摂取した際の血中アミノ酸の変化¹³⁾

この際に血中の全アミノ酸、必須アミノ酸、分岐鎖アミノ酸、非必須アミノ酸の変化を求めると、図7に示すように、全アミノ酸は中高齢でブドウ糖、シヨ糖投与後に有意に低下していたが、若年者ではブドウ糖投与の場合のみ有意に低下した。

一方、必須アミノ酸あるいは分岐鎖アミノ酸の場合には若年男性、中高齢男性のいずれでもブドウ糖、シヨ糖投与後に低下した (図8)。

インスリンの増加は筋肉におけるタンパク合成を促進する¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。つまり、減少したアミノ酸は血中から筋肉に移行する。さらに、トリプトファンはインスリンの存在下で脳内に入り、セロトニンになる⁹⁾⁻¹¹⁾。

これらのことをまとめると図9のようになる。

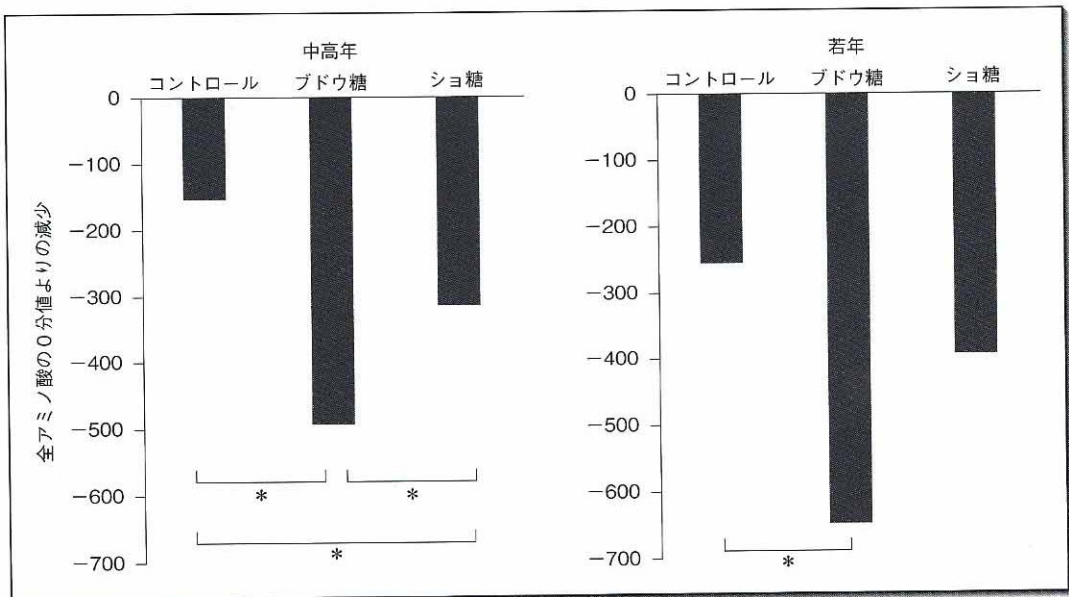


図7. 50gのブドウ糖またはシヨ糖を投与した際の中高齢男性と若年男性の血中総アミノ酸の低下

*: $p < 0.05$

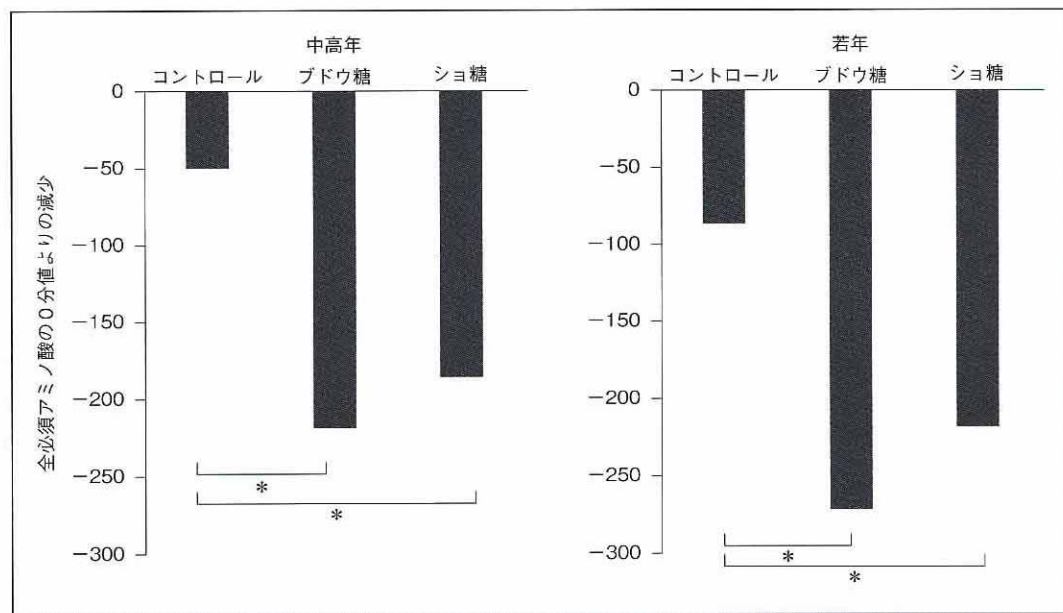


図8. 50gのブドウ糖またはショ糖を投与した際の中老年男性と若年男性の血中総必須アミノ酸の低下

*: p < 0.05

最近、糖質制限ダイエットの問題が取り上げられ、その際に筋力が低下することが議論を呼んでいる。多くの場合、炭水化物、つまりブドウ糖の存在が十分でないと、エネルギーの産生が低下し、その結果、筋肉のエネルギーが不足するとされている。

しかし、私たちの研究や Wurtman らの研究の結果は、ブドウ糖の供給低下、つまりインスリン値の低下は、筋肉へのアミノ酸の輸送を減退させ、筋肉のタンパク合成の要素である必須アミノ酸の不足をもたらすためと考えられる。

ブドウ糖、ショ糖をラットに投与した際の記憶の促進

はじめに、自由摂食下で飼育した成体ラット (Wistar 系アルビノ, オス, 10週齢, 21匹) に一定の獲得基準に到達するまで、Morris 型水迷路実験¹⁷⁾ の訓練を続けた。Morris 型水迷路実験では、乳汁で濁らせた水槽の一部にプラットフォームを置き、ラットが偶然それを見つけ

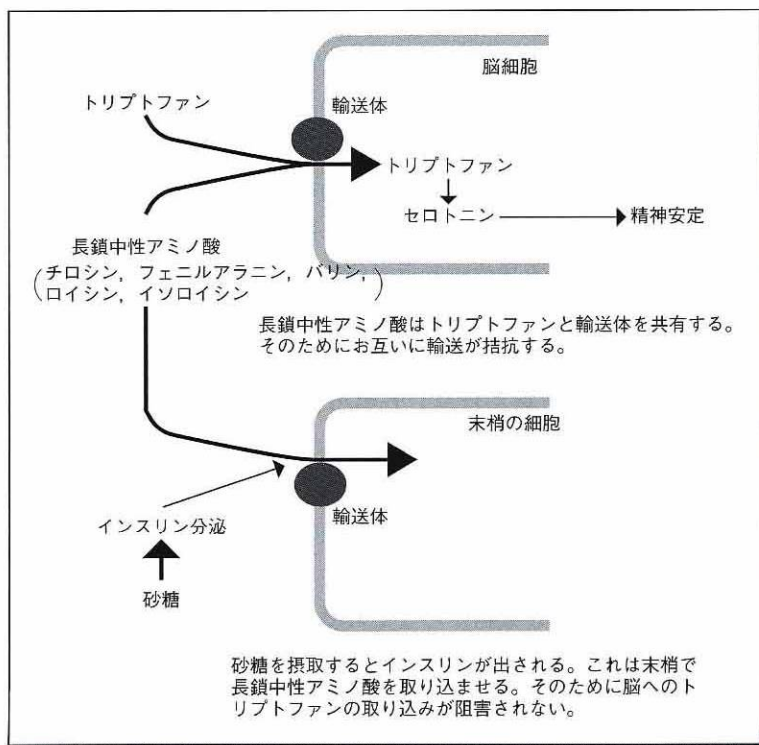


図9. インスリン存在下でのアミノ酸の末梢細胞への移行とトリプトファンの脳内への移行

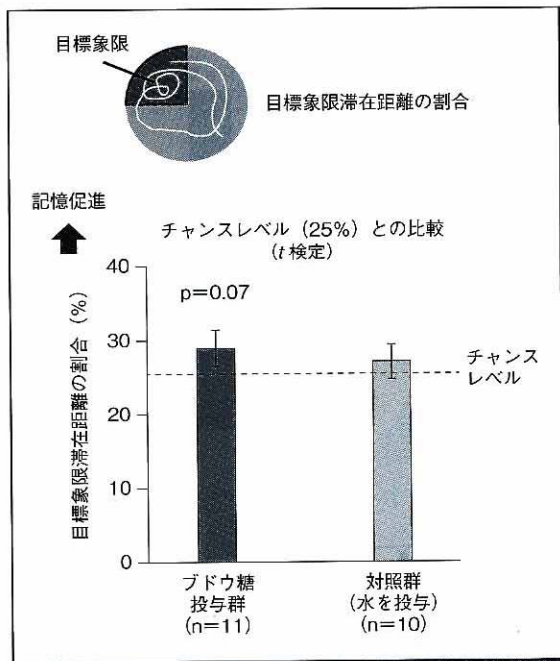


図10. ブドウ糖投与の際の記憶の促進

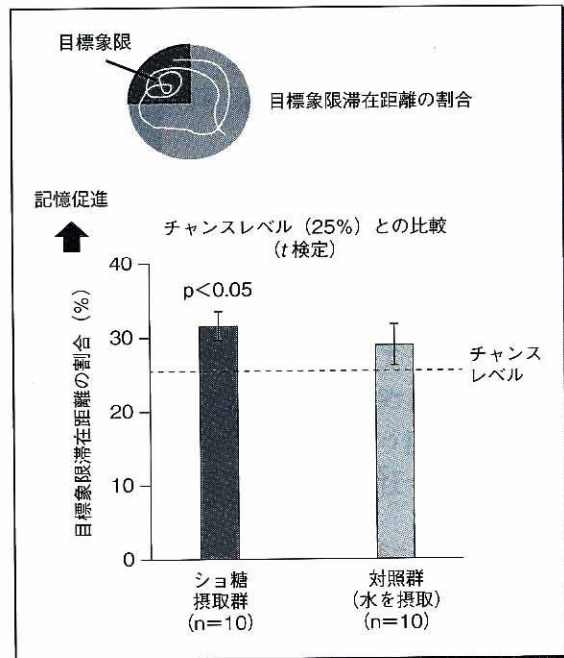


図11. ラットにショ糖を投与した際の記憶の促進

る訓練をする。その後プラットフォームを除き、ラットを泳がせ、ラットがプラットフォームが存在した位置の近くにどの程度泳いでいるかを調べる。このようなラットの空間記憶保持の程度を検査するためのプローブテストを行った後、ブドウ糖、ショ糖の投与による改善効果を調べた。Morris型水迷路実験で訓練時にあったプラットフォームの目標象限の滞在距離の割合を調べると、ラットの遊泳は図10, 11に示されるようになる。

図10では、ブドウ糖を投与した際の目標象限滞在距離の割合を示す。記憶促進の傾向はあったが、統計的に有意ではなかった ($p=0.07$)。

一方、ショ糖を投与して同様の実験を行うと記憶は有意に促進した (図11)。

ショ糖はブドウ糖と果糖からなるので、血糖値はブドウ糖のほうが高くなるが、ショ糖摂取は報酬系を刺激して意欲を増させる¹⁸⁾。したがって、このような実験での記憶促進の効果が、ブドウ糖投与の際より高まると考えられる。

●文献

- 1) Castaldo G, Monaco L, Castaldo L, et al. An observational study of sequential protein-sparing, very low-calorie ketogenic diet (Oloproteic diet) and hypocaloric Mediterranean-like diet for the treatment of obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2016 ; 67 : 696-706.
- 2) Wright C, Simone NL. Obesity and tumore growth: inflammation, immunity and the role of a ketogenic det. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016 ; 19 : 294-9.
- 3) Tanner GR, Lutas A, Martínez-François JR, et al. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci.* 2011 ; 31 ; 8689-96.
- 4) Giménez-Cassina A, Martínez-François JR, Fisher JK, et al. BAD-dependent regulation of fuel metabolism and K (ATP) channel activity confers resistance to epileptic seizures. *Neuron.* 2012 ; 74 ; 719-30.
- 5) Sada N, Lee S, Katsu T, et al. Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy. *Science.* 2015 ; 347 : 1362-7.
- 6) Leonard WR, Robertson ML. Comparative primate energetics and hominid evolution. *Am J Phys Anthropol.* 1997 ; 102 : 265-81.
- 7) Duelli R, Kuschinsky W. Brain glucose transporters:

- relationship to local energy demand. *News Physiol Sci.* 2001 ; 16 : 71-6.
- 8) John CS, Smith KL, Van't Veer A, et al. Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. *Neuropsychopharmacology.* 2012 ; 37 : 2467-75.
 - 9) Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science.* 1971 ; 174 : 1023-5.
 - 10) Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 1972 ; 178 : 414-6.
 - 11) Lipsett D, Madras BK, Wurtman RJ, et al. Serum tryptophan level after carbohydrate ingestion: selective decline in non-albumin-bound tryptophan coincident with reduction in serum free fatty acids. *Life Sci II.* 1973 ; 12 : 57-64.
 - 12) Takao T, Ogawa M, Ishii Y, et al. Different glycemic responses to sucrose and glucose in old and young male adults. *J Nutr Food Sci.* 2016 ; 6 : 460-5.
 - 13) Ogawa M, Takao T, Ishii Y, et al. Changes in plasma amino acid levels after the administration of glucose or sucrose to healthy young and aged males. *Mathews journal of nutrition and dietetics.* 2016 ; 1 ; 8.
 - 14) Jefferson LS, Li JB, Rannels SR. Regulation by insulin of amino acid release and protein turnover in the perfused rat hemi-corpus. *J Biol Chem.* 1977 ; 252 : 1476-83.
 - 15) Biolo G, Williams BD, Fleming RY, et al. Insulin action on muscle protein kinetics and amino acid transport during recovery after resistance exercise. *Diabetes.* 1999 ; 48 : 949-57.
 - 16) Robinson MM, Soop M, Sohn TS, et al. High insulin combined with essential amino acids stimulates skeletal muscle mitochondrial protein synthesis while decreasing insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ; 99 : E2574-83.
 - 17) Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Meth.* 1984 ; 11 : 47-60.
 - 18) Berridge KC. Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000 ; 24 : 173-98.